

**NOVEL DIHYDROPYRIDINE COMPOUND AND ANTITHROMBOTIC,  
ANTIHYPERTENSIVE****Publication number:** JP58167569**Publication date:** 1983-10-03**Inventor:** SAIMON FUREIZAA KIYANBERU; PIITAA EDOWAADO  
KUROSU; JIYON KENDORITSUKU SUTATSUBUSU**Applicant:** PFIZER**Classification:****- International:** A61K31/4427; A61K31/455; A61P9/06; A61P9/12;  
C07C67/00; C07C213/00; C07C241/00; C07C247/04;  
C07D209/48; C07D211/90; C07D401/04; C07D401/12;  
A61K31/4427; A61K31/455; A61P9/00; C07C67/00;  
C07C213/00; C07C241/00; C07C247/00; C07D209/00;  
C07D211/00; C07D401/00; (IPC1-7): A61K31/455;  
C07C93/04; C07D209/48; C07D211/90; C07D401/12**- european:** C07C117/00B; C07D209/48D5A2; C07D211/90;  
C07D401/12**Application number:** JP19830040534 19830311**Priority number(s):** GB19820007180 19820311**Also published as:**EP0089167 (A2)  
US4572909 (A1)  
SU1238730 (A3)  
FI830789 (A)  
ES8505201 (A)[more >>](#)[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP58167569

Abstract of corresponding document: **US4572909**

A dihydropyridine compound of the formula or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, wherein Y is -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- , -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- or -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- ; R is aryl or heteroaryl; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are each independently C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or 2-methoxyethyl; and R<sub>3</sub> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, 2-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy) ethyl, cyclopropylmethyl, benzyl, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>4</sub> where m is 1, 2 or 3 and R<sub>4</sub> is hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy or -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> where R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl can be employed for treating or preventing a heart condition or hypertension.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑰ 特許出願公開  
 ⑰ 公開特許公報 (A) 昭58—167569

⑮ Int. Cl. <sup>3</sup> C 07 D 211/90 A 61 K 31/455 C 07 C 93/04 // C 07 D 209/48 401/12	識別記号 A B Q A B U	府内整理番号 7138—4C 6675—4C 6675—4C 6956—4H 6807—4C 8214—4C	⑯公開 昭和58年(1983)10月3日 発明の数 2 審査請求 未請求
---	------------------------	--	--

(全 19 頁)

⑯新規ジヒドロピリジン化合物とそれからなる  
抗阻血、抗高圧剤

⑰特 願 昭58—40534  
 ⑰出 願 昭58(1983)3月11日  
 優先権主張 ⑰1982年3月11日 ⑯イギリス  
 (G B) ⑰8207180  
 ⑰發明者 サイモン・フレイザー・キヤン  
 ベル  
 イギリス国ケント州ディール・  
 キングスダウン・アッパー・ス

トリート・グレイ・フライアーズ  
 (番地なし)

⑰發明者 ピーター・エドワード・クロス  
 イギリス国ケント州カンタベリー  
 ・チエリー・アベニュー21

⑰出願人 ファイザー・コーポレーション  
 パナマ国コロン・アベニダ・サンタ・イザベル・カレ15 1/2

⑰代理 人 弁理士 湯浅恭三 外4名  
 最終頁に続く

### 明細書

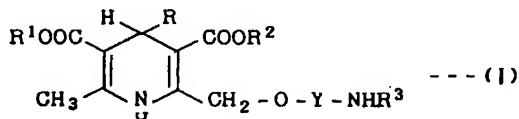
#### 1. [発明の名称]

新規ジヒドロピリジン化合物とそれからなる  
抗阻血、抗高圧剤

#### 2. [特許請求の範囲]

##### 第1項

次式で示されるジヒドロピリジン化合物とそ  
の薬学的に許容される酸付加塩



(Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-又  
は-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-であり；

Rはアリールかヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は各々相互依存なくC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルか  
2-メトキシエチルであり；

R<sup>3</sup>はH、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、2-(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アル  
コキシ)エチル。

シクロプロピルメチル、ベンジル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>  
COR<sup>4</sup>(nは1、2又は3である)であり；

R<sup>4</sup>はヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ又は  
-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は各々相互依存なくHか  
C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである)である)

##### 第2項

(a) 脂アリール基が、ニトロ、ハロゲン、  
C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、ヒドロキ  
シ、トリフルオロメチル、シアノから選択され  
る1又は2個の脂換基で置換されていてもよい  
フェニル基であり。

(b) 脂ヘテロアリール基がベンゾフラニル；  
ベンゾチエニル；メチルかシアノで一置換され  
ていてもよいピリジル；キノリル；ベンゾキサ  
ゾリル；ベンチアゾリル；フリル；ピリミジニ  
ル；チアゾリル；2,1,3-ベンゾキサジアゾー  
ル-4-イル；2,1,3-ベンゾチアジアゾール  
-4-イル；又はハロゲンかC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルで  
一置換されていてもよいチエニルである。特許  
請求の範囲第1項記載の化合物。

## 第5項

Rがフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル又は2,5-ジクロロフェニルである。

特許請求の範囲第1又は2項記載の化合物。

## 第4項

Yが $-(CH_2)_2-$ か $-CH_2CH(CH_3)-$ である。特許請求の範囲第1～5項のいづれかの項に記載の化合物。

## 第5項

$R^3$ がH、CH<sub>3</sub>、ベンジル、2-メトキシエチル、 $-CH_2COOCH_3$ 、 $-CH_2COOC_2H_5$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 又は $-CH_2COOH$ である。特許請求の範囲第1～4項のいづれかの項に記載の化合物。

## 第6項

$R^3$ がHかCH<sub>3</sub>である。特許請求の範囲第5項記載の化合物。

$R^1$ と $R^2$ は各々相互依存なくC<sub>1～4</sub>アルキルか2-メトキシエチルであり；

$R^3$ はH、C<sub>1～4</sub>アルキル、2-(C<sub>1～4</sub>アルコキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジル又は $-(CH_2)_mCOR^4$ (mは1、2又は3であ

## 第7項

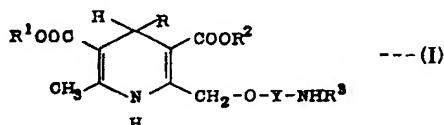
Rが2-クロロフェニル、 $R^1$ がOH<sub>3</sub>、 $R^2$ がO<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、Yが $-(CH_2)_2-$ 、 $R^3$ がHかOH<sub>3</sub>である。特許請求の範囲第1項記載の化合物。

## 第8項

マレイン酸付加塩の形をしている、特許請求の範囲第1～7項のいづれかの項に記載の化合物。

## 第9項

次式で示されるジヒドロピリジン化合物及び/又はその薬学的に許容される酸付加塩からなる抗阻血、抗高圧剤。



(Yは $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2OH(CH_3)-$ 又は $-CH_2O(OH_3)_2-$ であり；

Rはアリールかヘテロアリールであり；

る)であり；

$R^4$ はヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ又は $-NR^5R^6$ 。 $(R^5$ と $R^6$ は各々相互依存なくHかC<sub>1～4</sub>アルキルである)である)

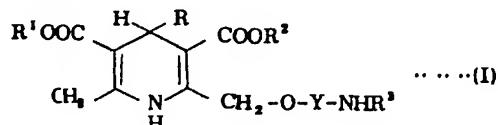
## 3. [発明の詳細な説明]

本発明は特定ジヒドロピリジン化合物、特に抗阻血、抗高圧剤としての用途を持つ、2位に塩基性アミノ基を有す特定1,4-ジヒドロピリジンに関する。

本発明の化合物は細胞内へのCaの移動を減らし、従つて、阻血条件での細胞内Ca蓄積に原因すると考えられている心筋こうそくを遅延しないし防止できる。阻血中の過剰のCa流入は阻血心筋を危うくする多數の追加の悪影響を及ぼすことがある。例えば、ATP産生における酸素使用の効率の低下、ミトコンドリアの脂肪酸酸化の活性化、そして恐らくは細胞壞死の促進である。従つて、本化合物は狭心症、心臓不整脈、心臓発作、心臓肥大等の様々な心臓状態の治療、予防に役立つ。導管組織細胞のCa流入を阻止できるので導管拡張活

性も有し、又、抗高圧剤として、又冠状血管収縮の治療に役立つ。

本発明により次式の新規1,4-ジヒドロピリジン誘導体とその薬学的に許容される酸付加塩が提供される。



(Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,-CH<sub>2</sub>CH

(CH<sub>3</sub>)-又は-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-であり；

Rはアリールかヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は各々相互依存なくC<sub>1</sub>~4アルキルか2-メトキシエチルであり；

R<sup>3</sup>はH、C<sub>1</sub>~4アルキル、2-(C<sub>1</sub>~4アルコキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>4</sup> (mは1、2又は3である)であり；

R<sup>4</sup>はヒドロキシ、C<sub>1</sub>~4アルコキシ又は-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は各々相互依存なくHかC<sub>1</sub>~4アルキルである)である

な塩の分別結晶、遊離塩基のクロマトグラフィーで分離できる。本発明には分離された対やその混合物、ラセミ混合物、分離されたd-又はL-の光学性異性体が含まれる。

式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、塗酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酸性リン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸の塩等の、薬学的に許容されるアニオンを含む非毒性酸付加塩を形成する酸から形成されるものである。

本明細書で用語“アリール”は例えば、ニトロ、ハロゲン、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノから選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。1-、2-ナフチルも該当する。

“ヘテロアリール”は例えばベンゾフラニル；ベンゾチエニル；メチルかシアノで一置換されていてもよいピリジル；キノリル；ベンゾキサゾリル；ベンチアソリル；フリル；ピリミジニル；チアゾリル；2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-

1以上の不斉中心を有する式(I)の化合物は1対以上のエナンチオマーとして存在し、かかる対、個々の異性体は物理的方法、例えば遊離塩基や適當

イル：2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル；ハロゲンかC<sub>1</sub>~4アルキルで一置換されていてもよいチエニルである。

“ハロゲン”はF、Cl、Br、Iである。

C<sub>3</sub>~4のアルキル、アルコキシは直鎖でも分枝鎖でもよい。

R<sup>3</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ベンジル、2-メトキシエチル、-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>COOHである。

R<sup>3</sup>はHかCH<sub>3</sub>が最も好ましい。

Rは2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、未置換フェニル又は2,3-ジクロロフェニルである。

R<sup>1</sup>はCH<sub>3</sub>が好ましい。

R<sup>2</sup>はC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>が好ましい。

Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-か-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-が好ましい。

“m”は1が好ましい。

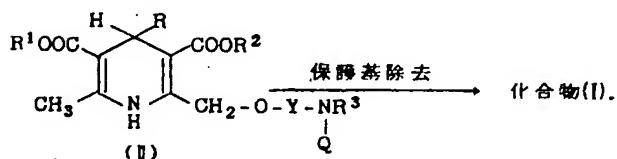
最も好ましくはRは2-クロロフェニルである。

最も好ましくはYは $-(CH_2)_2$ である。

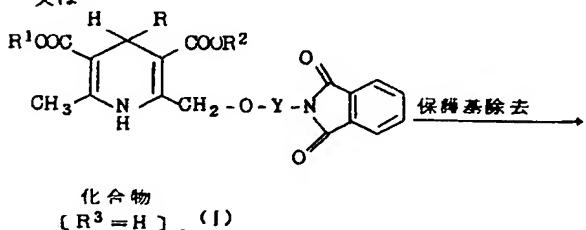
最も好ましい化合物は式(I)でRが2-クロロフェニル、R<sup>1</sup>がCH<sub>3</sub>、R<sup>2</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、R<sup>3</sup>がHかCH<sub>3</sub>、Yが $-(CH_2)_2$ である。

式(I)の化合物はp-かs-アミンであり、一方法では対応アミノ保護ジヒドロピリジンからのアミノ保護基の除去で製造できる。

この一般法は次の如く詳示できる。

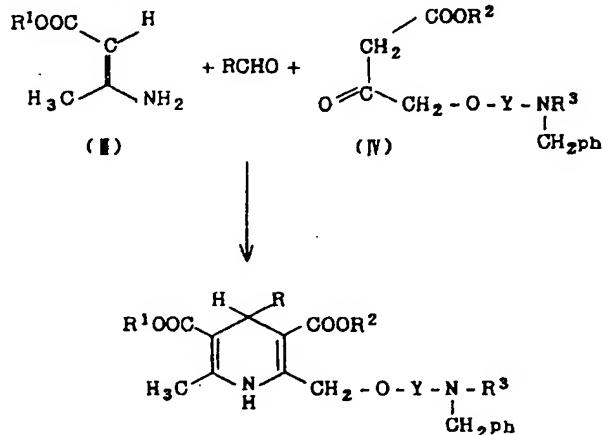


又は



る。式(I)のN-ベンジル化合物に至る典型的法は次の通りである。

(a) ベンジル保護中間体(I)はHantzsch合成で次の如く製造できる。



1典型的法ではケトエステル(IV)とアルデヒドを適当な有機溶媒(例、エタノール等のC<sub>1</sub>~4アルカノール)中で約15分攪拌加熱し、ついでアミノクロトネート(II)を加える。別法としてアミノクロトネート(II)、ケトエステル(IV)、アルデヒド

(R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Yは前記通り)

1つの好ましいアミノ保護基はベンジルである。典型的には適当な有機溶媒(例、メタノール)中酸性条件で例えばH<sub>2</sub>/pd/Cを使い水素化で除去する。酸性条件は有機酸付加塩(例、亜硫酸か酢酸の塩)の形で化合物(I)を使うことで得るのが好ましい。

ベンジル除去を含む1典型的法は次の通りである。化合物(I)をメタノール中蔥酸塩として前水素化pd/Cのメタノール中10%サスペンションに加え、3.5 kPa/cm<sup>2</sup>(50 psi)の水素圧で最高約18時間(例、一夜)、室温で攪拌する。必要なら最高約60°Cで加熱できる。ついで生成物を常法で単離し精製する。

Q, R<sup>3</sup>共にベンジルなら上記条件の水素化では通常、ベンジルのうちの1つのが除去される。生成モノベンジル生成物を上記条件で新鮮な触媒で更に水素化すると残りのベンジルを除去できる。

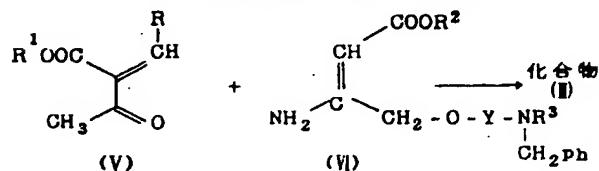
式(I)でQがベンジルである出発物質の多くは欧洲特許出願公告No.0060674に記載されてい

る。式(I)のN-ベンジル化合物に至る典型的法は次の通りである。

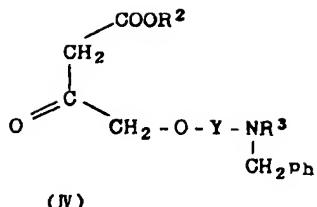
(a) ベンジル保護中間体(I)はHantzsch合成で次の如く製造できる。

ケトエステル(IV)は既知化合物であるか、従来法、例えば本質的にTroostwijkとKelloggの方法(J.C.S.Chem., 1977, 932頁)である。後記製造例に例示の方法、と類似の方法で製造できる。同様にアミノクロトネート(II)は既知化合物か、常法で製造できる。アルデヒドを既知か、既知法で製造できる。

(b) ベンジル中間体(I)も次法で製造できる。



クロトネート(II)は対応アセトアセテート(IV)：

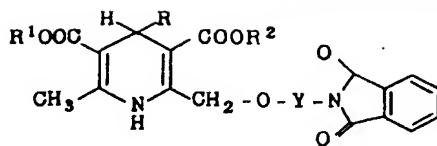


(IV)

と酢酸アンモニウムとを、例えば、適當な有機溶媒（例、エタノール等のC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルカノール）中で最高1時間還流することにより反応させることによりその場で製造するのが典型的である。ついでクロトネート(VI)を化合物(V)と、典型的には溶媒中で最高約5時間60～130℃（例、還流下）で加熱することにより反応させる。ついで生成物(V)を常法で単離、精製する。

出発物質(V)は既知化合物であるか、従来法(例、*Can. J. Chem.*, 1967, 45, 1001)に類似の方法で製造できる。

式(I)で  $R^3$  が H の化合物は常法（例えば次式）  
で対応フタルイミド誘導体から製造できる。



(a) p-アミン

又は(4) 本和ヒドラジン →  $\sim\sim\text{CH}_2\text{OYNH}_2$

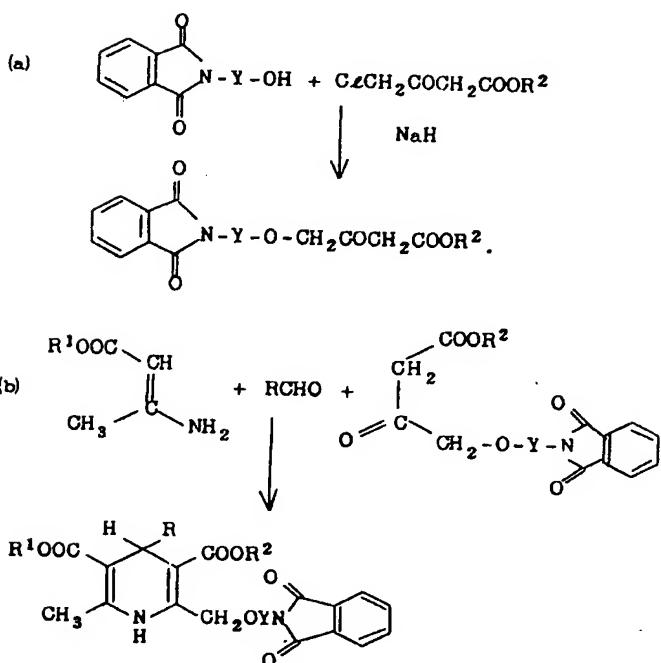
### 又は(c) アルカリ金属水酸化物について

HCl か H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。

好ましいカルボン酸はメチルアミンである。好ましいアルカリ金属水酸化物は KOH である。

メチルアミン使用反応は室温(必要なら加熱)のエタノール中で実施するのが典型である。水和ヒドラジン使用反応は還流温度以下のエタノール中で実施が典型である。KOH 使用反応はテトラヒドロフラン中で室温(必要なら加熱)で実施が典型であり、ついで酸を加え、還流温度以下で加熱する。全ての場合生成物は常法で単離できる。

スタルイミド出発物質も例えば次の如く常法で得ることができる。

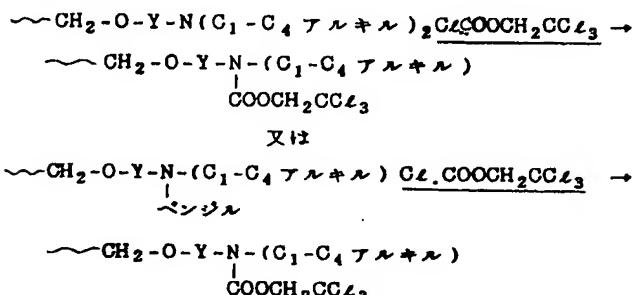


これも Hantzsch 反応である。

式(I)で  $R^3$  が H である化合物も、無水スズナヒ酸

との反応でフタルイミド誘導体を形成し、ついで前記方法で  $R^3$  が H である化合物に戻することで非常に高レベルに精製できる。

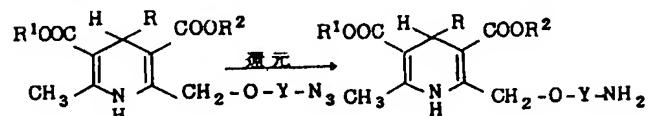
$R^3$ が  $C_{1\sim 4}$  アルキルである化合物の製造には  
 $-COOCH_2CCl_3$  をアミノ保護基として使用できる。  
 これは常法で  $Zn$  とギ酸か酢酸とを使い除去できる。  
 本方法に必要な N - 保護出発物質は次の如く  
 製造できる。



典型的には、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチルとの反応は、反応体を例えればトルエン中で還流温度迄の温度で加熱することで実施する。これら N-保護中間体の製造に必要なジアルキルアミ

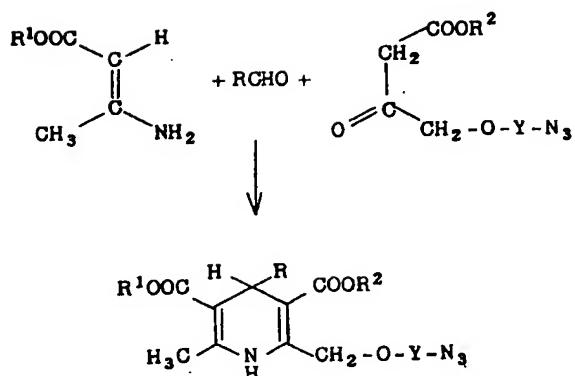
ノ-、N-アルキル-N-ベンジルアミノ出発物質の多くは欧州特許出願公告No. 0060674に記載されており、他は同様にして製造できる。

式(I)でR<sup>3</sup>=Hである化合物も対応アジド化合物から得ることができ。アジド基を常用条件で例えばトリフェニルホスフィン又はZnと塩酸で-NH<sub>2</sub>にかえることができる。

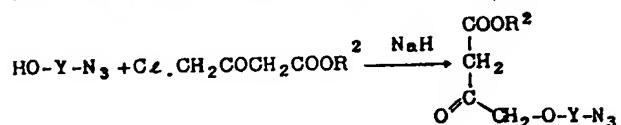


Zn末を使う1典型法では反応はメタノール/塩酸中で実施する。加熱してもよいが一般的には不要である。同様に水素化はPd/CaCO<sub>3</sub>等の触媒存在下、室温で例えばメタノールかエタノール中で実施できる。

アジド出発物質は前記と同様な条件下で Hantzsch合成で製造できる。

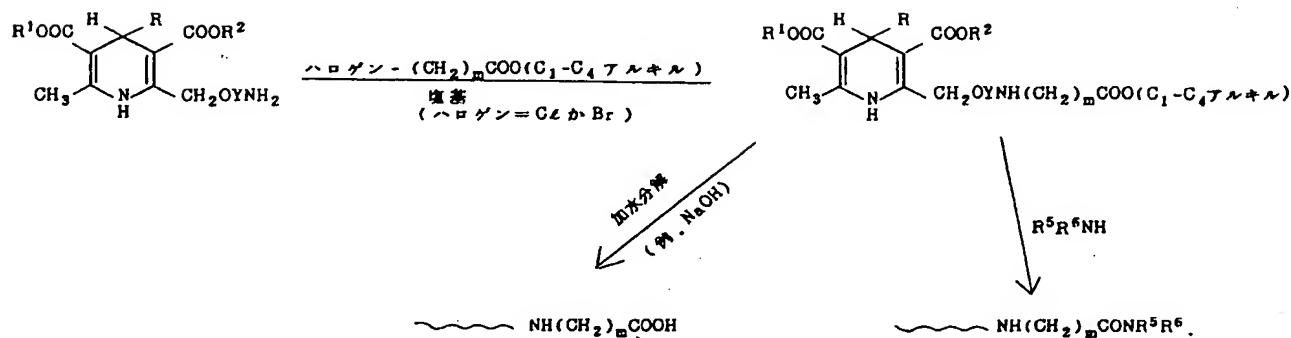


アジド含有アセトアセテートも常法で得られる。



同様にアジド出発物質も、N-ベンジル出発物質を製造するための上記方法(b)と同様にして製造できる。

本発明の化合物のうちの幾つかは常法で本発明の他化合物から製造できる。例えば。



特開昭58-167569(7)

細胞内への Ca の移動を阻止する本化合物の性質は、単離された心臓組織の Ca<sup>1</sup> オン濃度上昇に対する反応を下げる有効性で実証される。このテストは、ラットの大動脈の試験片を、一端を固定し、他を力伝導装置に取り付けることによりら旋状に接着することで達成する。組織を、4.5 ミリモルの K イオンを含み、Ca を含まない生理的塩類浴液の浴に浸漬する。ピペットで塩化 Ca を浴に加え、最終 Ca イオン濃度を 2 ミリモルとする。組織収縮に原因する張力の変化を記録する。浴から液を除き、新鮮な塩浴液を入れ、4.5 分後に、塩浴液中に被検化合物を存在させてテストをくり返す。反応を 50 % 下げるに要する化合物濃度を記す。

本化合物の抗高血圧活性も、自発高血圧ラットか腎性高血圧犬での血圧低下の測定により経口投与後に評価する。

心臓疾患、高血圧の治療、予防に人間に投与する場合の経口量は平均的大人の患者 (70 kg) で一月 2~5.0 g である。従つて、典型的な大人的患者では、個々の錠剤やカプセルは、適当な生物学的

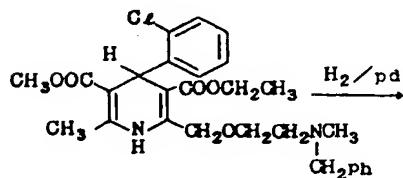
に許容されるビヒクル又は担体中に 1~10 mg の活性化合物を含む。静脈内投与量は必要に応じて 1 回 1~10 mg である。

本発明の化合物とその生物学的に許容される酸付加塩は人間の阻血心臓疾患、特にアンギーナ、又は高血圧の処置に役立つ。

次実施例は本発明の例示である。温度は °C である。

実施例 1

4-(2-クロロフェニル)-2-[2-(メチルアミノ)エトキシメチル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン酸塩

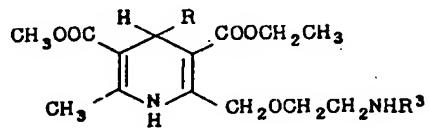


測定値：C, 53.99; H, 5.76; N, 5.60.

遊離塩基の mp は 88~90 °C (エーテルから再結晶後) だつた。

実施例 2~10

以下の化合物を適当な N-側換ジヒドロピリジン酸塩と H<sub>2</sub>/pd から出発し実施例 1 記載と同様な方法で製造し、示した形で特異化した。なお実施例 8 の N,N-ジベンジル出発物質の水素化でモノベンジル生成物を生成し、ついでこれを実施例 9 の出発物質とした使つた。



2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシメチル]-4-[2-クロロフェニル]-5-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン酸塩 (4.5 g) のメタノール (22.0 ml) 溶液を前水素化 pd/C (0.4 g) のメタノール (5.0 ml) 中 10 % (W/W) サスペンションに加えた。5.5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi) の水素圧、室温で一夜攪拌してベンジル基を完全除去した。触媒戻去後、メタノールを蒸発除去し、残渣を少量のメタノールから晶出させて粗製化合物 (2.4 g)、mp 211°C. を得た。

分析% : -

計算値 (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>):

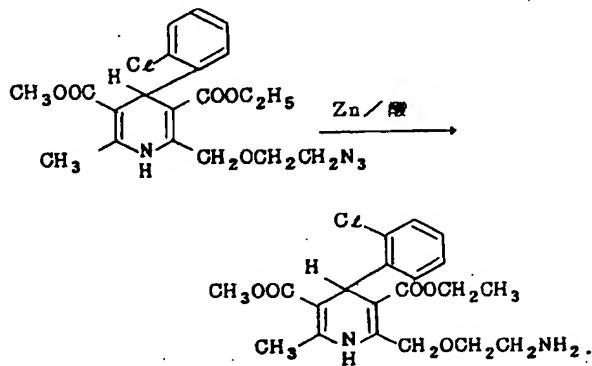
C, 53.85; H, 5.70; N, 5.46;

実施例 No.	R	R <sup>3</sup>	特性化された形	m.p.	分析%		
					C	H	N
2	-ph	-CH <sub>3</sub>	遊離塩基	79-80	65.14 (64.93)	7.33 7.26	7.09 7.21
3		-CH <sub>3</sub>	硫酸塩	205-7	55.35 (55.64)	5.84 5.84	5.60 5.64
4		-CH <sub>3</sub>	遊離塩基	103-5	63.87 (63.14)	7.60 7.23	6.56 6.70
5		-CH <sub>3</sub>	硫酸塩	204-5	54.14 (53.85)	5.71 5.70	5.57 5.46
6		-CH <sub>3</sub>	"	203-4	52.14 (52.22)	5.68 5.49	5.29 5.30

7		-CH <sub>3</sub>	硫酸塩	197-9	52.03 (52.03)	5.41 5.30	5.06 5.30
8		-CH <sub>2</sub> ph	"	185	59.18 (59.13)	5.75 5.65	4.86 4.76
9		-H	マレイン酸塩	169	54.83 (54.91)	5.55 5.57	5.34 5.34
10		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	硫酸塩	105-7	53.57 (53.91)	6.10 5.97	4.91 5.03

## 実施例 11

2-[ (2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩



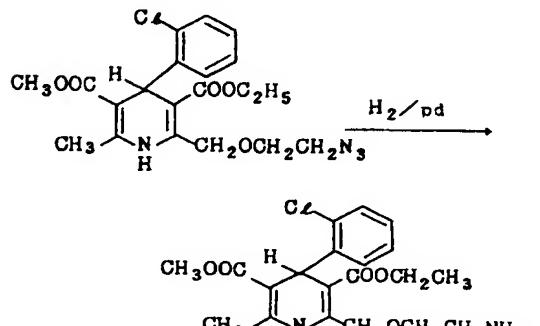
4-クロロアセト酢酸エチルを使い後記製造例5の方法と同様にして2-アジドエタノール(5g)を4-(2-アジドエトキシ)アセト酢酸エチルに加え、この粗ケトエステル(特性化せず)を製造例9記載の方法を使いHantzsch反応で使つた。

即ち5-アミノクロトン酸メチル、2-クロロベンズアルデヒドと反応させた。メタノール(250ml)と3N塩酸(200ml)に溶かした粗Hantzsch生成物(特性化せず)を、Zn末(15g)を10分にわたり少しづつ加えながら室温の水浴上で攪拌した。更に10分攪拌後に溶液を過剰Znからデカンテーション除去し、メタノールを蒸発させ、水性酸残渣をトルエン(100ml)で洗い、濃アンモニアで塩基性にし、メチレンクロリド(2×100ml)で抽出した。抽出液を乾燥し(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、沪過し、蒸発乾燥した。トルエン中残渣を中圧シリカカラム[TLC(薄層クロマトグラフィー)級、メルク社の“Kieselgel”(商標)60H、7g](まずトルエンで、ついで徐々にメチレンクロリドに加え、それからメチレンクロリド+5%メタノールで溶出)でクロマトグラフィーした。適当なフラクションをあわせ、酢酸エチル中でマレイン酸塩に加えた。アセトン、酢酸エチル(1:1)から再結晶させて既記化合物(マレイン酸塩)(19.0g、2-アジドエタノ

ールから収率1%)を白色固体、mp 169°を得た。TLCで実施例9の生成物と同一と確認した。

## 実施例 12

2-[ (2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩



2-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(2-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(10.5g)のエタノール(2.5

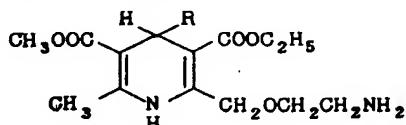
l)中サスペンションをH<sub>2</sub>雰囲気下、室温で16時間、5%pd/炭酸Ca(40g)の存在下で攪拌した。沪過し、蒸発し、残渣をマレイン酸(22g)のエタノール(100ml)溶液で処理した。室温で2時間攪拌し、ついで生成固体を集め、エタノールで洗い、乾燥して既記化合物(10.0g)、mp 169~170.5°を得た。

## 分析%:-

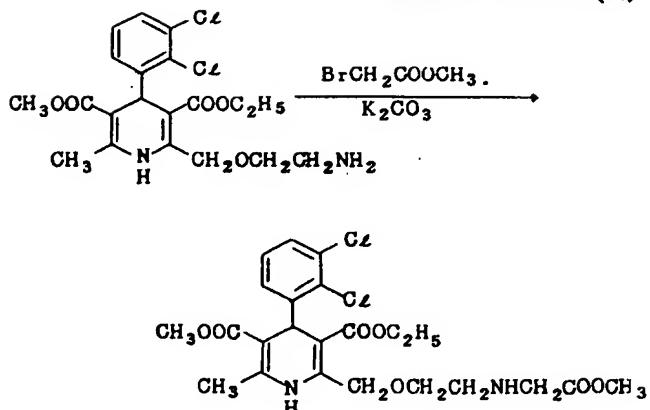
測定値: C, 54.82; H, 5.62; N, 5.46  
計算値(C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>C<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)  
:C, 54.91; H, 5.57; N, 5.54.

## 実施例 13~15

次化合物を実施例12と同様にして適当なアジドとH<sub>2</sub>/pdから製造した。



実施例 No.	R	特性化された形	m.p.	分析%		
				(カッコ内は理論値)	C	H
13		1/2 フマル酸塩 1/2 水和物	171-173	51.7 (51.8)	5.3 (5.3)	5.5 (5.5)
14		フマル酸塩 1/2 水和物	158-168	57.6 (57.7)	6.2 (6.3)	5.8 (5.6)
15		フマル酸塩	152	56.95 (56.68)	6.02 (5.75)	5.93 (5.5)

実施例 16

N - [ 2 - { [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロピリド - 2 - イル ] メトキシ ] エチル ) アミノ 酢酸メチル

プロモ酢酸メチル(15.5g)のアセトニトリル(20ml)溶液を50分かけて、2-[ (2-アミノエトキシ)メチル] - 4 - (2,3-ジクロロフェニル) - 5 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリジン(5.01g)と炭酸K(2.76g)とのアセトニトリル(60ml)中攪拌還流混合物に滴下した。ついで5時間還流加熱し、沪過し、蒸発

した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発した。残渣をシリカ(TLC級のメルク社のKieselgel 60H(商標)40g)クロマトグラフィーした(ジクロロメタン+0~5%メタノールで溶出)。適当なフラクションをあわせ、蒸発して題記化合物(2.10g)、mp 9.6~9.8°を得た。

分析%:-

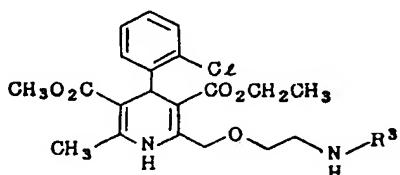
測定値: C, 53.25; H, 5.49; N, 5.48;

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)

: C, 53.60; H, 5.48; N, 5.44.

実施例 17, 18

次化合物を適当な出発物質を使い実施例16の方法で製造した。

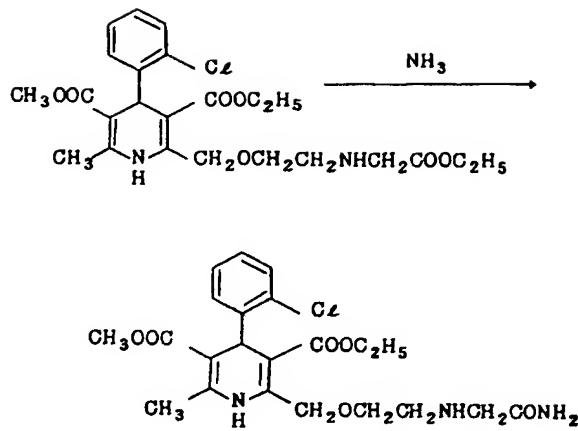


実施例 No.	R <sup>3</sup>	m.p.	分析%		
			(カッコ内は理論値) 又はn.m.r. C H N		
17	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	78-80	58.26 (58.24)	6.30 (6.31)	5.65 (5.66)
18	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状物	n.m.r.(CDCl <sub>3</sub> ). T值: 7.72(1H, プロトトニクス); 6.96-7.51(4H, m); 5.43(1H, s); 4.78(2H, s); 4.10(2H, q); 3.78(3H, s); 3.63(3H, s); 3.3-3.7(6H, m); 2.38(3H, s); 1.20(3H, t);		

実施例 19

2 - { [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロピリド - 2 - イル ] メトキシ ] エチルアミノ ) アセトアミド

特開昭58-167569(11)



N - ( 2 - { [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 - イル ] メトキシ } エチル ) アミノ酢酸エチル ( 2.50 g ) をエタノール ( 40 mL ) と 0.880 水性アンモニア ( 30 mL ) との混液に入れ、室温で 4 日攪拌後蒸発した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発した。残渣をシリカ [ TLC 級のメルク社の Kieselgel 60H

( 商標 ) 30% ] ( ジクロロメタン + 0 ~ 5% メタノールで溶出 ) クロマトグラフィーした。適当なフラクションをあわせ、蒸発した。残渣を酢酸エチルで研和し、生成固体を擗め、酢酸エチルで洗い、乾燥して駆配化合物 ( 123g ), mp 126 ~ 129° を得た。

分析% : -

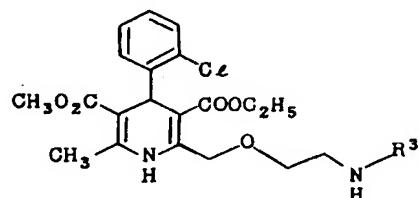
測定値 : C, 56.78; H, 6.06; N, 8.68;

計算値 (  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6$  )

: C, 56.71; H, 6.06; N, 9.02.

実施例 20

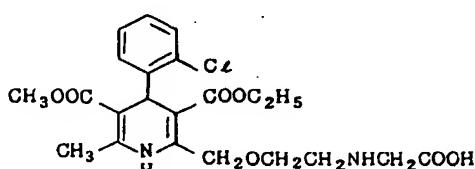
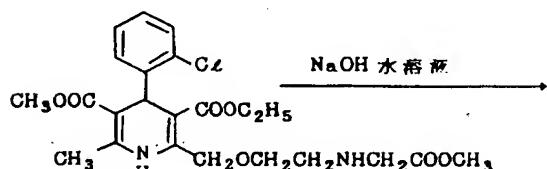
次化合物を実施例 19 の方法で同一のジヒドロピリジンとメチルアミンを使い製造した。



実施例 No.	$\text{R}^3$	m.p.	分析%
			( カクコ内は理論値 )
20	- $\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	123-124	57.80, 6.55 8.73 ( 57.56, 6.30 8.76 )

実施例 21

N - ( 2 - { [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 - イル ] メトキシ } エチル ) アミノ酢酸半水和物



N - ( 2 - { [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 - イル ] メトキシ } エチル ) アミノ酢酸メチル ( 2.40 g ) のジオキサン ( 80 mL ) 溶液を  $\text{NaOH}$  1M 水溶液 ( 10 mL ) で処理し、室温で 2 時間攪拌後蒸発した。イオン交換クロマトグラフィー [ Bio-Rad 社の AG 50W-X8 ( 商標 ) , 200 ~ 400 メッシュ、カチオン体、40% ] ( まずジオキサンで、ついで水中 2% ピリジンで溶出 ) で残渣を精製した。適当なフラクションをあわせ、蒸発して駆配化合物を半水和物 ( 0.56 g ), mp 140 ~ 150° ( 分解 ) として得た。

分析% : -

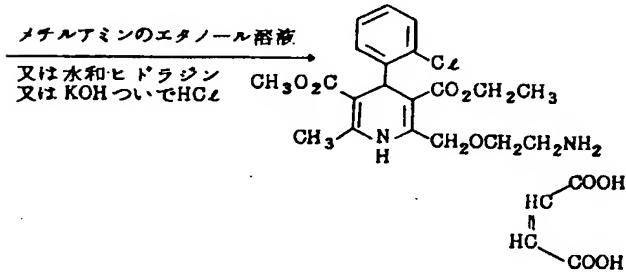
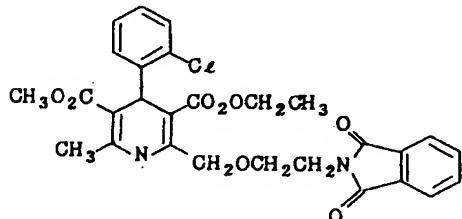
測定値 : C, 55.52; H, 5.95; N, 5.92;

計算値 : (  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  )

: C, 55.52; H, 5.93; N, 5.89.

実施例 2.2

2-[ (2-アミノエトキシ)メチル] - 4 -  
(2-クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリジンマレイン酸塩



ラジン (106.7g) を含む還流エタノール中で搅拌した。2時間後に冷却し、沪過した。沪液を蒸発し、残液をメチレンクロリド (2000ml) に溶かし、水 (2000ml) で洗つた。有機溶液を蒸発し、残留油状物を工業用メチル添加アルコール (1120ml) に溶かした。マレイン酸 (82.5g) を加え、生成沈殿物を集め、工業用メチル添加アルコールで洗い、55°で乾燥して題化合物 (304g) を白色固体として得た。所望生成物であることを分光光学的に確認した。

方法 C (KOH ついで HCl 使用)

4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - (2 - フタルイミドエトキシ) メチル - 1,4 - ジヒドロピリジン (15g) をテトラヒドロフラン (150ml) と KOH (3.13g) 含有水 (100ml) との混合に溶かした。室温で1.5時間搅拌後に2N塩酸 (100ml) を加え、生成スラリーを2.5時間還流した。メチレンクロリド (2×100ml) を2層抽出し、あわせた抽出液

方法 A (メチルアミンのエタノール溶液使用)

4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - (2 - フタルイミドエトキシ) メチル - 1,4 - ジヒドロピリジン (80g) をメチルアミンの33%エタノール溶液 (1067ml) 中で室温で3時間搅拌した。沪媒蒸発し、残液を工業用メチル添加アルコール (300ml) でスラリーとし、沪過した。沪液にマレイン酸 (17.4g) を加え、搅拌後に沈殿物を得た。これを沪取し、工業用メチル添加アルコールで洗つた。固体を工業用メチル添加アルコール (430ml) から晶出させ。

55°で乾燥して題化合物 (38.4g) を白色固体として得た。実施例9、12の生成物と同一であることを分光光学的に確認した。

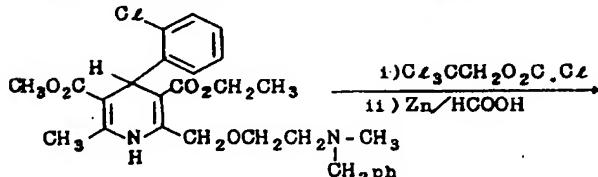
方法 B (水和ヒドラジン使用)

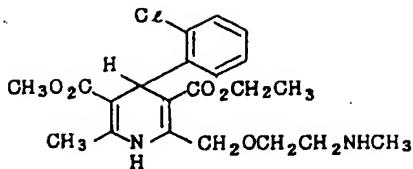
4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - (2 - フタルイミドエトキシ) メチル - 1,4 - ジヒドロピリジン (38.3g) を、水和ヒド

ラジン (106.7g) を含む還流エタノール中で搅拌した。2時間後に冷却し、沪過した。沪液を蒸発し、残液をメチレンクロリド (2000ml) に溶かし、水 (2000ml) で洗つた。有機溶液を蒸発し、残留油状物を工業用メチル添加アルコール (1120ml) に溶かした。マレイン酸 (82.5g) を加え、生成沈殿物を集め、工業用メチル添加アルコールで洗い、55°で乾燥して題化合物 (304g) を灰白色固体として得た。所望生成物であることを分光光学的に確認した。

実施例 4.3

4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [ (2 - (N - メチルアミノ)エトキシ)メチル] - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリジンマレイン酸塩





2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシメチル]-4-[2-クロロフェニル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(4.8g)とクロルギ酸2,2,2-トリクロロエチル(2.7g)との混合物をトルエン中で20時間還流加熱した。室温に冷却後1N塩酸(50ml)と共に攪拌し、エーテルで抽出した。抽出液をあわせて蒸発し、対応2-[2-(N-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エトキシメチル]誘導体を含む粗油状物(6.9g)を得た。

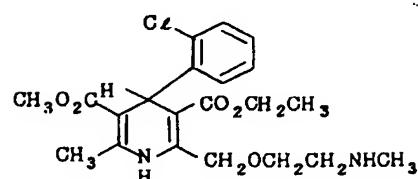
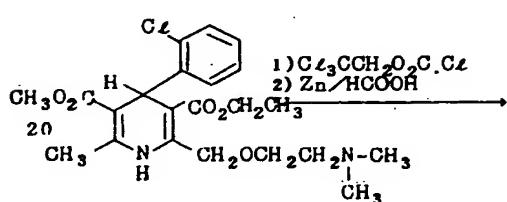
該油状物(3.0g)をジメチルホルムアミド(10.5ml)とギ酸(0.5g)に溶かし、5°C

Zn(0.7g)を加えた。

放置して室温とし、この温度に3日保つた。ついでデカンテーションして水(100ml)を注入し、濃塩酸でpH1の酸性とした。n-ヘキサン(50ml)で洗い、ついで0.88アンモニア溶液を加えて沈殿物を得た。これを集め、乾燥後に酢酸エチルに溶かした。マレイン酸(13.4g)ついでエーテルを加えた。研和後に固体を集め、乾燥して固体を得た。NMRとIRで実施例1の生成物と同一(塩の形であることは別にして)であることを確認した。

#### 実施例 24

4-[2-クロロフェニル]-2-[2-(N-メチルアミノ)エトキシメチル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩



4-[2-クロロフェニル]-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシメチル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(147.6g)と2,2,2-トリクロロエチルクロロギ酸エステル(98.7g)を還流トルエン中で20時間攪拌した。ついで室温に冷却し、1N塩酸(1147ml)を加えた。エーテル(2×1147ml)で2度抽

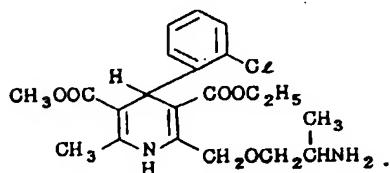
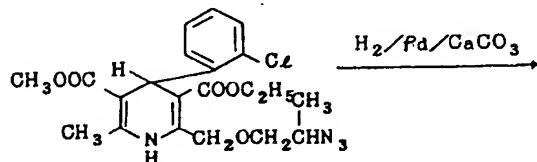
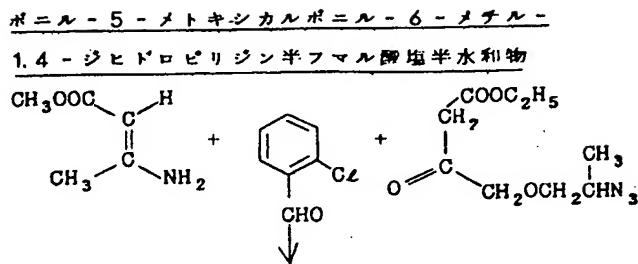
出し、抽出液をあわせ、蒸発して対応2-[2-(N-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エトキシメチル]誘導体を含む粗油状物(201.6g)を得た。

この油状物(196g)をジメチルホルムアミド(68.6ml)とギ酸(35.5g)に溶かし、5°Cに冷却した。Zn(50.5g)を20分かけて分割添加し、室温で90時間攪拌した。デカンテーションし、水(1500ml)を加え、濃塩酸でpH1とした。n-ヘキサン(500ml)で洗い、水相を0.88アンモニア溶液でpH1.0に調整した。生成混合物を顆粒とし、固体を集め、乾燥して粗生成物(138g)を得た。この固体をマレイン酸(37.1g)含有熱酢酸エチルに溶かし、冷却して副化合物(82.3g)を白色固体として得た。実施例23の生成物と同一であることを分光光学的に確認した。

#### 実施例 25

2-(2-アミノプロブ-1-オキシメチル)-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカル

特開昭58-167569(14)



4-(2-アジドプロブ-1-オキシ)アセト酢酸エチル (13.05g)、2-クロロベンズア

ルダヒド (8.3g)、3-アミノクロトン酸メチル (6.8g) をメタノール (80ml) に混じ、19時間還流加熱し、半容積に減量し、-20°で一夜冷却した。生成沈殿物を築め、少量の冷メタノールで洗い、乾燥して 2-(2-アジドプロブ-1-オキシメチル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン (4.0g) を淡黄色固体、mp 115°として得。分光光学的に特性化した。

上記生成物 (4.0g) のメタノール (100ml) 中サスペンションを1大気圧のH<sub>2</sub>下、室温で、Pd/炭酸Ca (10g) の存在下18時間攪拌した。ついで "Solka-floc" (商標) で戻過し、蒸発した。残渣をメタノール (20ml) に溶かし、ギ酸 (100g) のメタノール (10ml) 中温溶液で処理し、0°で一夜攪拌した。生成固体を築め、エタノールから再結晶し、乾燥して前記半フマル酸塩半水和物 (2.4g)、mp 180~183°を得た。

分析%:-

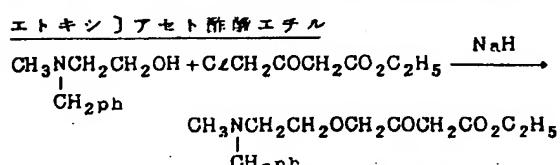
測定値: C, 56.46; H, 6.63; N, 5.68;

計算値 (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>C<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.<sub>5</sub>H<sub>2</sub>O): C, 56.38; H, 6.17; N, 5.72.

以下の製造例は特許出発物質の製造の例示である。温度は全て℃である。

#### 製造例 1

##### 4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)アセト酢酸エチル



NaH (油中 60W%、8.9g) N下乾燥テトラヒドロフラン (THF) (100ml) 中で攪拌し、この間 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エタノール (17g) をゆっくり加えた。蒸時1時間攪拌し、ついで塩基 (20°) の水浴で冷却し、この間 4-クロロアセト酢酸エチル (16.5g) の乾燥 THF (100ml) 溶液を3.5時間かけて滴下した。一夜 N下で室温で攪拌し、少量のエタノールで急冷し、水 (100g) と撲塗酸 (30ml)

にて注いだ。THF を蒸発除去し、残渣を軽油 (bp 60~80°) で洗い鉄油を除いた。残渣を固体炭酸Naで塩基性にし、酢酸エチル (200ml 100ml) で抽出した。抽出液をあわせ、乾燥し (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、戻過し、蒸発して前記化合物を油状物 (3.0g) (次後の使用に充分に純粋だった) として得た。

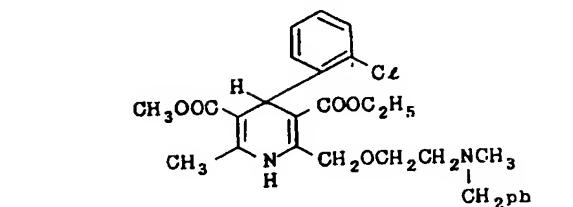
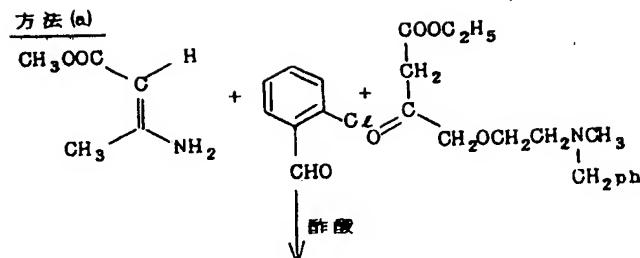
n.m.r.スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)、δ値: 7.27 (5H, s); 4.12 (2H, q); 4.06 (2H, s); 3.45~3.70 (6H, m); 2.61 (2H, t); 2.25 (3H, s); 1.23 (3H, t)。

上記と同様にして適当な N-置換 2-アミノエタノールと 4-クロロアセト酢酸エチルから次のアセト酢酸エステルを製造し、特性化することなく直接使つた。

R<sup>3</sup>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>C(O)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (R<sup>3</sup>=-CH<sub>2</sub>Ph 又は -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)

#### 製造例 2

##### 2-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシメチル)-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン酢酸塩



4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]アセト酢酸エチル(25g)、2-クロロベンズアルデヒド(11g)、3-アミノクロトン酸メチル(9.1g)、酢酸(5ml)をエタノール(100ml)に入れて3.5時間混合、還流加熱した。冷却後蒸発乾燥し、残渣を2N塩酸(200ml)とメチレンクロリド(300ml)に

分配した。メチレンクロリド溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液(200ml)で洗い、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、沪過し、蒸発乾燥した。エーテル中残渣をエーテルに溶かした過剰の硫酸で処理し、粗生成物を沈殿した。メタノールから再結晶させて標記化合物(6.5g)を白色固体、mp 181°として得た。

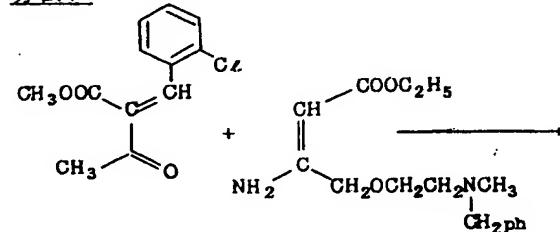
分析:-

計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

: C, 59.75; H, 5.85; N, 4.65

測定値: C, 59.42; H, 5.85; N, 4.39.

### 方法(b)

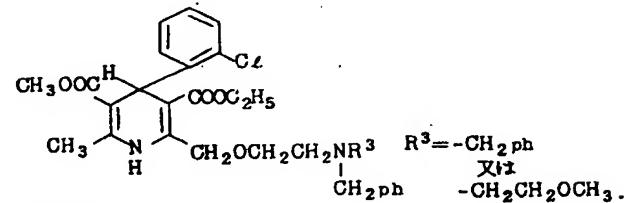


標記化合物  
(遊離塩基として)

4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]アセト酢酸エチル(141g)と酢酸アンモニウム(37.3g)をエタノール(280ml)中で20分間静かに還流加熱した。2-(2-クロロベンジリジン)アセト酢酸メチル(115g)を加え、還流加熱を4時間続けた。冷却後蒸発乾燥し、トルエン(200ml)に再溶解し、2N塩酸(2×150ml)で抽出した。水相中の油状層と水相自体をメチレンクロリド(400ml, 200ml)で抽出し、抽出液をあわせ、過剰の酢酸炭酸ナトリウム溶液で洗い、乾燥した(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)。メチレンクロリドを蒸発除去し、残渣をトルエン+20%石油に入れ中圧シリカ[TLC級、メルク社の“Kieselgel”(商標)60H, 100g]カラムで沪過した[トルエン+20%石油(500ml)ついでトルエン(1L)で溶出]。溶出液をあわせ、蒸発乾燥して粗標記化合物を遊離塩基(油状物(177g))として得た。TLCによれば次の水素化工程で使用するに充分に純粋だった。

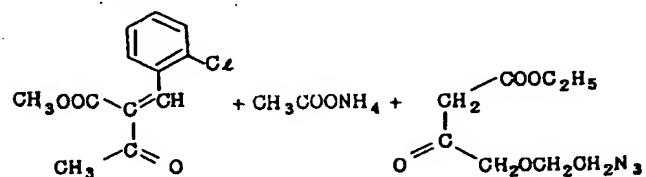
次の出発物質も上記(b)と同様にして、適当なN

-置換アセト酢酸エスチルと酢酸アンモニウムから出発して製造し、特性化することなく直接使つた。



### 製造例 3

2-(2-ジドエトキシ)メチル-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-タトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン



特開昭58-167569 (16)



2-アジドエタノール(160g)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液をNaH(114g:油中80%分散物)のテトラヒドロフラン(500ml)中サスペンションに40分かけて加えた。室温で1時間攪拌し、ついで氷水中で冷却し、4-クロロアセト酢酸エチル(276g)のテトラヒドロフラン(250ml)浴液で2時間、満下処理した。室温で16時間攪拌し、ついでエタノール(150ml)で希釈し、4N塩酸でpHを6~7に調整した。充分量の水を加えて存在固体を浮かし、層を分離した。有機層を蒸発させ、残渣を水(600ml)で希釈し、蒸発した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、水層を酢酸エチルで2度抽出した。抽出液(酢酸エチル)をあわせ、乾燥し

(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発して4-(2-アジドエトキシ)アセト酢酸エチルを褐色油状物として得た。これはGLCで73%純度であることが示された。この粗生成物と酢酸アンモニウム(92.3g)をエタノール(600ml)に混じ、1時間煮流加熱し、室温で放冷し、2-(2-クロロベンジリデン)アセト酢酸メチル(286.6g)で処理した。5.5時間煮流加熱し、ついで蒸発した。残渣を16時間メタノール(15L)と共に攪拌し、生成固体を集め、メタノールで2度洗い、乾燥し、メタノールから再結晶させて題記化合物(78g)、mp 145~146°を得た。

分析%:-

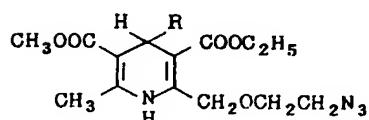
測定値: C, 55.39; H, 5.37; N, 13.01

計算値(C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)

: C, 55.23; H, 5.33; N, 12.88

製造例 4~6

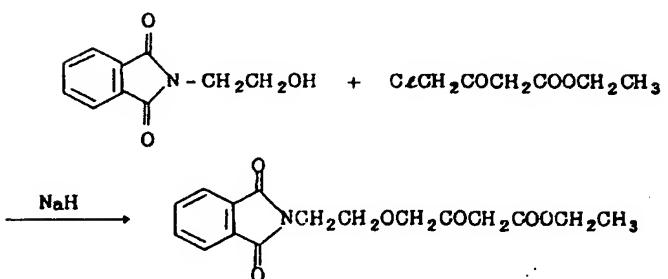
次のアジドを製造例3と同様にして適当な出発物質から製造した。



製造例 No.	R	m.p.	分析%		
			(カッコ内は理論値)	C	H
4		141	50.88 (51.18)	4.78 4.73	11.73 11.94
5		124	59.61 (59.99)	6.11 6.04	13.98 13.99
6		129~ 130	n.m.r.(CDCl <sub>3</sub> ): δ=7.14 (5H,m); 5.28(1H,s); 4.80(2H,s); 4.04(2H,q); 3.65(4H,m); 3.62(3H,s); 2.35(3H,s); 1.20(3H,t);		

製造例 7

4-[2-(フタルイミド)エトキシ]アセト酢酸エチル



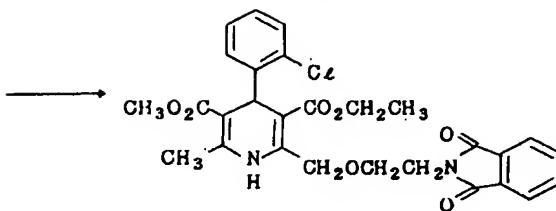
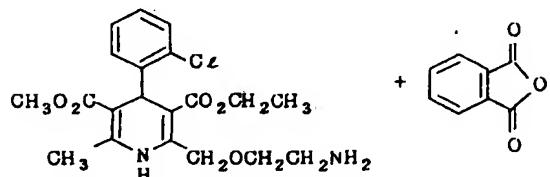
NaH(油中57W%, 66.1g)を乾燥テトラヒドロフラン(500ml)中でN下、-10°で攪拌し、この間にN-(2-ヒドロキシエチル)フタルイミド(150g)を加えた。このスラリーに-10°で4-クロロアセト酢酸エチル(129.3g)の乾燥テトラヒドロフラン浴液を1時間かけて加えた。ついで放置して室温とし、攪拌を18時間続けた。1N塩酸(800ml)に注入し、酢酸エチル(750ml)を加えた。水層を酢酸エチル(300ml)で洗い、有機浴液をあわせた。水(300ml)洗後酢酸エチルを蒸発させて題記化合物を粗油状物(243g)として得た。その

後の使用に充分な純度だつた。

n.m.r.スペクトル( $\text{CDCl}_3$ )。 $\delta$ 値: 7.80(4H,m): 4.15(2H,s); 4.10(2H,q); 3.92(2H,t); 3.78(2H,t); 3.49(2H,s); 1.22(3H,t)。

#### 製造例 8

4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-(2-フタルイミドエトキシ)メチル-1,4-ジヒドロピリジン  
(A) 2-[ (2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンから



2-[ (2-(アミノエトキシ)メチル)-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(2.0g)と無水フタル酸(0.73g)を還流酢酸(20ml)中で2.5時間攪拌した。冷却後、不溶物を集め、メタノール(10ml)中で攪拌した。沪過して粗配化合物を得た。

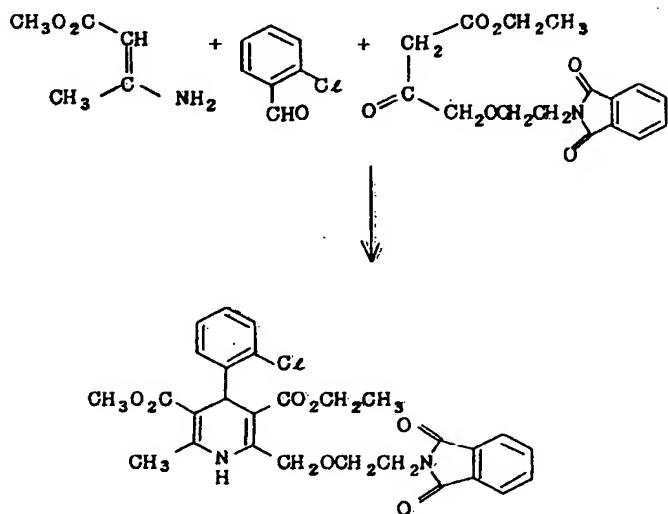
分析%: -

測定値: C, 62.18; H, 5.02; N, 5.20

計算値( $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7$ )

: C, 62.39; H, 5.05; N, 5.20.

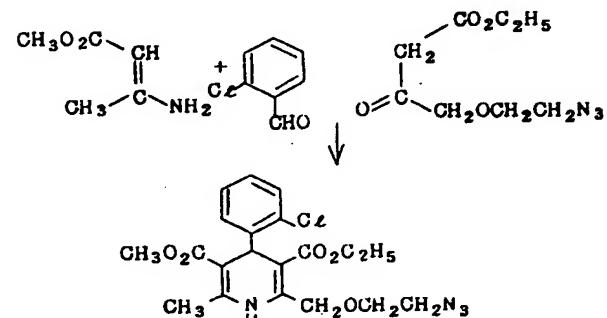
#### (B) 4-[2-(フタルイミド)エトキシ]アセト酢酸エチルから



酢酸メチル(72.2g)を加えた。21時間還流し、ついでメタノールを蒸発して残留油状物を酢酸(1000ml)に溶かした。一夜顆粒化後に沈殿物を集め、酢酸で洗い、ついでメタノール(300ml)でスラリーとした。沪過して粗配化合物を得た。そのn.m.r., i.r.は上記(A)で製造した物質と同じだつた。

#### 製造例 9

2-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン



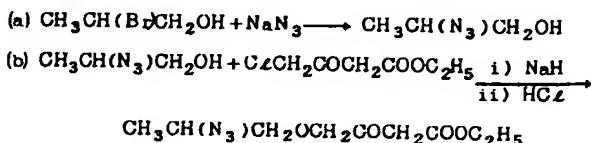
4-[2-(フタルイミド)エトキシ]アセト酢酸エチル(200g)をイソプロパノール(1000ml)に溶かし、これに2-クロロベンズアルデヒド(88.1g)と3-アミノクロトン

特開昭58-167569 (18)

4-(2-アジドエトキシ)アセト酢酸エチル(46.4g)(製造例3と同様にして2-アジドエタノールから製造)を還流点のメタノール(150ml)中で3-アミノクロトン酸メチル(24.8g), 2-クロロベンズアルデヒド(30.3g)と18時間反応させた。室温に冷却後、生成固体を集め、メタノールで2度洗い、乾燥して鉱物化合物(28g)を得た。生成物をメタノール、アセトン又は酢酸エチルから晶出できた。直接使用した。

製造例 10

4-(2-アジドプロブ-1-オキシ)アセト酢酸エチル



2-プロモプロパン-1-オール(J.Am. Chem. Soc., 7681, 96, [1974])  
(1975年)とナトリウムアジド(10.0g)の

混合物を蒸気浴で4日加熱し、放冷して室温とし、エーテルで4度洗つた。エーテル洗液をあわせ、再過し、蒸発して2-アジドプロパン-1-オール(12.3g)を薄褐色油状物として得た。GLCにより98%純度であることが示された。

2-アジドプロパン-1-オール(10.1g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を2分かけて、NaH(6.6g油中80%分散物)のテトラヒドロフラン(50ml)中攪拌氷冷サスペンションに加えた。氷冷しながら15分攪拌し、ついで20分かけて4-クロロアセト酢酸エチル(16.4g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液で処理した。室温で16時間攪拌し、蒸発した。残渣を水で希釈し、エーテルで2度洗い、2M塩酸で酸性にし、エーテルで3度転溶した。エーテル抽出液をあわせ、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発して粗4-(2-アジドプロブ-1-オキシ)アセト酢酸エチル(20g)を得、そのまま使つた。

活性データ

前記テストで反応を50%下げるに要する化合

物のモル濃度を次に  $\text{IC}_{50}$  値で示す(1M = 1グラムモル/2)。濃度が低い程その化合物の活性は高く、即ち、最も活性な化合物は実施例1, 9, 11, 12, 22, 23, 24の生成物である。

$\text{IC}_{50}$  値

化合物の実施例No.

$\text{IC}_{50}$

1	$3.2 \times 10^{-9} \text{ M}$
2	$3.2 \times 10^{-8} \text{ M}$
3	$2 \times 10^{-8} \text{ M}$
4	$6.3 \times 10^{-8} \text{ M}$
5	$4 \times 10^{-8} \text{ M}$
6	$2 \times 10^{-7} \text{ M}$
7	$1.3 \times 10^{-8} \text{ M}$
8	$5 \times 10^{-8} \text{ M}$
9	$3.2 \times 10^{-9} \text{ M}$
10	$2.5 \times 10^{-8} \text{ M}$
11	$3.2 \times 10^{-9} \text{ M}$
12	$3.2 \times 10^{-9} \text{ M}$
13	$6.3 \times 10^{-9} \text{ M}$
14	$1.6 \times 10^{-7} \text{ M}$

15	$1.8 \times 10^{-8} \text{ M}$
19	$4 \times 10^{-9} \text{ M}$
20	$2.2 \times 10^{-8} \text{ M}$
22	$3.2 \times 10^{-9} \text{ M}$
23	$3.2 \times 10^{-9} \text{ M}$
24	$3.2 \times 10^{-9} \text{ M}$

特許出願人 ファイザー・コーポレーション

代理人 弁理士 清 浩 三  
(外4名)  


第1頁の続き

②發明者 ジョン・ケンドリック・スタッ  
ブス  
イギリス国ケント州ディール・  
ベレンハイム・ロード111

## 特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 58 年特許願第 40534 号(特開昭  
58-167569 号・昭和 58 年 10 月 3 日  
発行 公開特許公報 58-1676 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2の規定による補正があ  
たので下記のとおり掲載する。 3(2)

Int'l. Cl.	識別記号	序内整理番号
C 07D 211/90		7138-4C
A 61K 31/455	ABQ	7169-4C
C 07C 93/04	ABU	7169-4C
// C 07D 209/48		6956-4H
401/12		7132-4C
		7431-4C

## 手続補正書

昭和 59 年 2 月 7 日

特許庁長官 若杉和夫 殿

## 1. 事件の表示

昭和 58 年特許願第 40534 号

## 2. 発明の名称

新規ジヒドロピリジン化合物とそれからなる  
抗阻血、抗高圧剤

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

名称 ファイザー・コーポレーション

## 4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206号室(電話 270-6641~6)

氏名 (2770) 弁理士 游浅恭三

## 5. 補正の対象

明細書の〔特許請求の範囲〕と〔発明の詳細な説明〕  
の欄

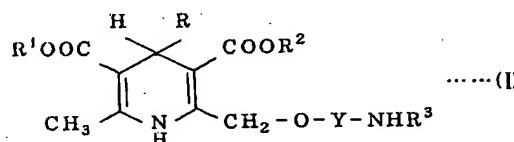
## 6. 補正の内容

別紙の通り

特許  
59.2.8  
出願人  
別紙-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々相互依存なくH又  
はC<sub>1</sub>~4アルキルである)である]。(2)(a) 該アリール基が、ニトロ、ハロゲン、  
C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ヒドロキシ、  
トリフルオロメチル及びシアノから選択される1  
又は2個の置換基で置換されていてもよいフェニ  
ル基であるか、又は1-もしくは2-ナフチル基  
であり。(b) 該ヘテロアリール基がベンゾフラニル、  
ベンゾチエニル、メテルもしくはシアノで一置換  
されていてもよいピリジル、キノリル、ベンゾキ  
サゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、ピリミジ  
ニル、チアゾリル、2,1,3-ベンゾキサジアゾー  
ル-4-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-  
4-イル、又はハロゲンもしくはC<sub>1</sub>~4アルキル  
で一置換されていてもよいチエニルである。特許  
請求の範囲第1項記載の化合物。(3) Rがフェニル、2-クロロフェニル、2-  
フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-  
クロロフェニル、2-クロロ-3-ヒドロキシフ

## (別紙)

(1) 特許請求の範囲を次のとおり補正する。

『(1) 次式で示されるジヒドロピリジン化合物  
又はその薬学的に許容される酸付加塩：

[Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、  
-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-又は-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-であ  
り；

Rはアリール又はヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は各々相互依存なくC<sub>1</sub>~4アルキ  
ル又は2-メトキシエチルであり；R<sup>3</sup>はH、C<sub>1</sub>~4アルキル、2-(C<sub>1</sub>~4アル  
コキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジ  
ル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>4</sup>(mは1、2又は3であ  
る)であり；R<sup>4</sup>はヒドロキシ、C<sub>1</sub>~4アルコキシ又は

エニル、2-クロロ-6-フルオロエニル又は2,3-ジクロロエニルである。特許請求の範囲第1又は2項記載の化合物。

(4)  $Y$  が  $-(CH_2)_2-$  又は  $-CH_2CH(CH_3)-$  である、特許請求の範囲第1~3項のいづれかの項に記載の化合物。

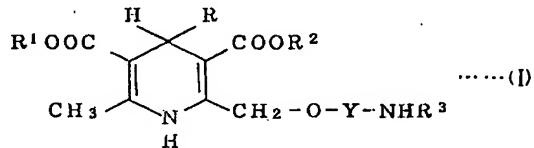
(5)  $R^3$  が H、 $CH_3$ 、ベンジル、2-メトキシエチル、 $-CH_2COOCH_3$ 、 $-CH_2COOC_2H_5$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CONHCH_3$  又は $-CH_2COOH$ である、特許請求の範囲第1~4項のいづれかの項に記載の化合物。

(6)  $R^3$  が H 又は  $CH_3$  である、特許請求の範囲第5項記載の化合物。

(7)  $R$  が 2-クロロフエニル、 $R^1$  が  $CH_3$ 、 $R^2$  が  $C_2H_5$ 、 $Y$  が  $-(CH_2)_2-$ 、 $R^3$  が H 又は  $CH_3$  である、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(8) マレイン酸付加塩の形をしている、特許請求の範囲第1~7項のいづれかの項に記載の化合物。

(9) 次式で示されるジヒドロピリジン化合物及び/又はその光学的に許容される酸付加塩からなる抗阻血、抗高圧剤：



[  $Y$  は  $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$  又は  $-CH_2C(CH_3)_2-$  であり；

$R$  はアリール又はヘテロアリールであり；

$R^1$  及び  $R^2$  は各々相互依存なく  $C_{1-4}$  アルキル又は 2-メトキシエチルであり；

$R^3$  は H、 $C_{1-4}$  アルキル、2- $(C_{1-4}$  アルコキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジル又は  $-(CH_2)_mCOR^4$  ( $m$  は 1、2 又は 3 である) であり；

$R^4$  はヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ又は  $-NR^5R^6$  ( $R^5$  及び  $R^6$  は各々相互依存なく H 又は  $C_{1-4}$  アルキルである) である。】』

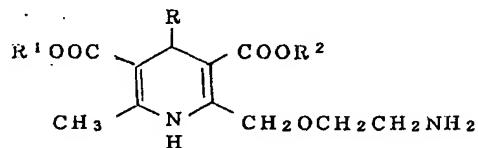
(2) 明細書第7頁下から2行の「ベンチアゾリル」を「ベンゾチアゾリル」と補正する。

(3) 同第41頁第8行の「実施例43」を「実施例23」と補正する。

(4) 同第48頁第2行と第3行の間に下記内容を挿入する。

#### 『実施例26-31

次の化合物も実施例22の方法Aと同様にして相当するフタルイミド誘導体から製造したが、その塗エタノール性メチルアミンの代りに水性メチルアミン(40%)を使用した。



実施例番	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m.p. (°C)	分析 %		
					C	H	N
26	2,3-ジクロロフェニル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	131-2°	53.9 (54.2)	5.5 5.5	6.4 6.3
27	2,3-ジクロロフェニル*	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	127-9°	52.8 (52.7)	5.5 5.6	5.1 5.3
28	2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	122°	53.25 (52.9)	4.9 5.1	5.75 5.9
29	2,3-ジクロロフェニル†	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	105-9°	51.8 (51.8)	5.8 6.0	5.2 5.1
30	2,3-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	88-90°	54.5 (54.2)	5.8 5.8	6.0 5.1
31	2-クロロビリド-3-イル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	129-131°	55.6 (55.7)	5.9 5.9	10.6 10.25

\*: 半フマル酸塩・半水和物として単離

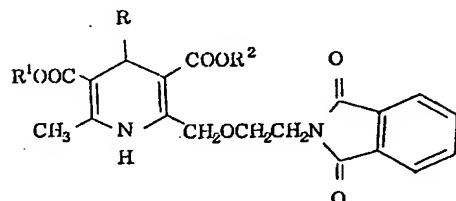
†: 半フマル酸塩・1½水和物として単離

(5) 明細書第63頁下から3行と2行の間に下記

内容を挿入する。

『製造例 11-16

次のフタルイミド中間体も製造例8(B)と同様にして相当する出発物質から製造した。



製造例番	R	R'	R <sup>2</sup>	m.p. (°C)	分析値		
					(カッコ内は理論値)		
C	H	N					
1 1	2,3-ジクロロフニル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	165°	58.5 (58.65)	4.7 4.6	5.0 4.9
1 2	2,3-ジクロロフェニル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	149-150°	59.45 (59.3)	4.9 4.8	4.8 4.8
1 3	2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	179°	57.2 (57.4)	4.45 4.3	4.8 4.6
1 4	2,3-ジクロロフェニル	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	174-180°			-
1 5	2,3-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	106-9°	56.7 (56.7)	4.8 5.1	4.5 4.4
1 6	2-クロロピリド-3-イル	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	123-5°	60.05 (60.1)	4.9 4.85	7.6 7.8

次に出発アルデヒドのあるものの製造例を示す。

#### 製造例 17

##### 2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド

2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン(54.15g)を乾燥テトラヒドロフラン500ml中に溶解し、-68°に冷却しつつ乾燥塩漬流中にて搅拌した。全反応は蒸留水の添加まで乾燥塩素下にて行つた。この中にn-ブチルリチウム(ヘキサン中の1.6M溶液180ml)を温度を-60°より低く保ちつつ滴加した。-68°にてさらに2時間搅拌した後、温度を-60°より低く保ちつつ乾燥テトラヒドロフラン(100ml)中のジメチルホルムアミド(22ml)の溶液を滴加した。反応混合物を17時間かけて徐々に室温に加温し、次いで蒸留水(200ml)を添加した。有機層を分別除去し、水性液をエーテル(100ml)で抽出した。合せたエーテル抽出液と有機層とを飽和ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過および蒸発させて粗精製の標題化合物である

オレンジ色油状物61.5gを得た。

次いでこの油状物を水性重亜硫酸ナトリウム溶液(蒸留水600ml中65g)中に添加し、60°で0.5時間加熱した。この溶液を塩化メチレン100mlづつで3回抽出し、水層を濃硫酸でpH1に酸性化した後、さらに0.5時間100°で加熱した。得られた水溶液を塩化メチレン200mlづつで3回抽出し、合せた有機抽出液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、沪過および蒸発して無色固体42gを得。これをヘキサンから結晶化して標題化合物を得た(融点43-44°)。

分析値:

測定値: C, 45.9; H, 2.0

計算値: (C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>ClO)

C, 46.1; H, 2.0

#### 製造例 18

##### 2,3-ジクロロベンズアルデヒド

上記製造例17において、1,2-ジクロロベンゼンから出発して同様に行ない、標題化合物(融点62°)の優れた製法であることを確認した。

昭 59 5. 10 発行

分析：

測定値： C , 4 7 . 6 2 ; H , 2 . 3 8

計算値： ( C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

C , 4 8 . 0 4 ; H , 2 . 3 0 ]